

Family list

1 family member for:

JP11217361

Derived from 1 application.

**1 NAPHTHOQUINONE COMPOUND AND MEDICINE COMPOSED OF THE
SAME**

Publication info: **JP11217361 A - 1999-08-10**

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-217361
 (43)Date of publication of application : 10.08.1999

(51)Int.Cl. C07C235/82
 A61K 31/165
 A61K 31/495
 C07D295/02
 C07D295/18

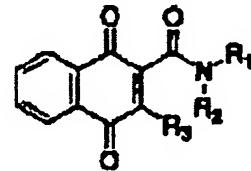
(21)Application number : 10-017216	(71)Applicant : FUJI PHOTO FILM CO LTD
(22)Date of filing : 29.01.1998	(72)Inventor : KAWAKAMI MASAYUKI KAGEYAMA SHIGEKI AOKI MARIO OGAWA TOMOHIRO YAMAMOTO MASAYOSHI TAKAHASHI KAZUNOBU AN TOKURETSU

(54) NAPHTHOQUINONE COMPOUND AND MEDICINE COMPOSED OF THE SAME

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a novel low molecular weight compound, having a function of controlling activation or growth of a lymphocyte, high in selectivity to the lymphocyte, reduced in side-effects, e.g. hematopoietic cell toxin, and useful as an active component for medicines, e.g. immunosuppressant agent.

SOLUTION: This compound is a naphthoquinone compound shown by the formula [R1 is a (substituted) 1-20C hydrocarbon; R2 is H or a (substituted) 1-20C hydrocarbon; and R3 is hydroxy, a 1-4C alkoxy or (substituted) amino] or its salt, e.g. N-n-octyl-3-hydroxy-1,4-naphthoquinone-2-carboxamide. In order to obtain the objective compound, it is recommended to use, e.g. 1,4-dihydroxynaphthalene-2-phenyl carboxylate ester and n-octylamine as the stock compounds.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

- [Number of appeal against examiner's decision of rejection]
- [Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]
- [Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-217361

(43)公開日 平成11年(1999)8月10日

(51)Int.Cl.*

C 07 C 235/82

A 61 K 31/165

31/495

C 07 D 295/02

295/18

識別記号

A B C

F I

C 07 C 235/82

A 61 K 31/165

31/495

C 07 D 295/02

295/18

Z

A

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 17 頁)

(21)出願番号

特願平10-17216

(22)出願日

平成10年(1998)1月29日

(71)出願人 000005201

富士写真フィルム株式会社

神奈川県南足柄市中沼210番地

(72)発明者 川上 雅之

神奈川県南足柄市中沼210番地 富士写真

フィルム株式会社足柄研究所内

(72)発明者 景山 茂樹

埼玉県朝霞市泉木3丁目11番46号 富士写

真フィルム株式会社朝霞研究所内

(72)発明者 育木 摩利男

神奈川県南足柄市中沼210番地 富士写真

フィルム株式会社足柄研究所内

(74)代理人 弁理士 今村 正純 (外2名)

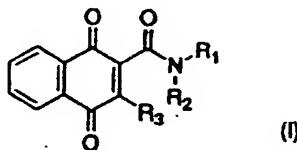
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ナフトキノン化合物及び該化合物からなる医薬

(57)【要約】

【解決手段】 下記一般式(I):

【化1】



[式中、R₁ は置換されていてもよいC₁₋₁₀炭化水素基
(置換基の炭素原子数を含む)を示し; R₂ は水素原
子、又は置換されていてもよいC₁₋₁₀炭化水素基(置換
基の炭素原子数を含む)を示し(ただしR₂ が炭化水素
基の場合、R₁ 及びR₂ は互いに連結して置換され
てもよい環を形成してもよい); 及び、R₃ はヒドロキ
シ基、C₁₋₁₀アルコキシ基、又は置換されていてもよい
アミノ基を示す)で表されるナフトキノン化合物及びそ
の塩。

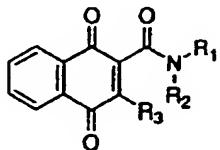
【効果】 例えば免疫抑制剤などの医薬の有効成分と
して有用である。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式(I):

〔化1〕



(I)

〔式中、R₁は置換されていてもよいC₁₋₁₀炭化水素基(置換基の炭素原子数を含む)を示し; R₂は水素原子、又は置換されていてもよいC₁₋₁₀炭化水素基(置換基の炭素原子数を含む)を示し(ただしR₁が炭化水素基の場合、R₁及びR₂は互いに連結して置換されていてもよい環を形成してもよい); 及び、R₃はヒドロキシ基、C₁₋₁₀アルコキシ基、又は置換されていてもよいアミノ基を示す)で表されるナフトキノン化合物及びその塩。

【請求項2】 R₁が水素原子である請求項1に記載の化合物及びその塩。

【請求項3】 R₁がヒドロキシ基又はN,N-ジアルキル置換アミノ基である請求項2に記載の化合物及びその塩。

【請求項4】 R₁がアルコキシ基またはアリールオキシ基で置換されたアルキル基である請求項3に記載の化合物及びその塩。

【請求項5】 請求項1ないし4のいずれか1項に記載の化合物又は生理学的に許容されるその塩を含む医薬。

【請求項6】 請求項1ないし4のいずれか1項に記載の化合物又は生理学的に許容されるその塩を有効成分として含む免疫抑制剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、免疫抑制剤などの医薬の有効成分として有用な新規ナフトキノン化合物に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 免疫系の異常に起因する免疫疾患としては、慢性関節リウマチ、多発性硬化症などの自己免疫疾患; 喘息、アトピー性皮膚炎などのアレルギー性疾患; 及び臓器移植拒絶などが知られている(Cell, 85, 291, 1996; Am. Rev. Respir. Dis., 138, 685, 1988; Immunology, 69, 335, 1990)。これらの疾患の発症においてはリンパ球が重要なエフェクター細胞である場合が多いので、免疫疾患の予防や治療のために、リンパ球の活性化または増殖を抑制する免疫抑制剤が開発されてきた。

【0003】 古典的な免疫抑制剤にはシクロフォスファミド、メルファランなどの制癌剤が知られているが、リンパ球に対する選択性が低いため造血細胞に対する毒性が強く、現在、免疫疾患では殆ど用いられていない。リ

ンバ球選択性が高い古典的な免疫抑制剤としてはステロイドが知られているが、副作用が多岐にわたるので臨床的には使用が制限される(JAMA, 158, 384, 1955)。したがって、これらの免疫抑制剤の欠点の改良をめざして、多くの免疫抑制剤が開発されてきた。

【0004】 その中で、革新的な役割を果たしたのがシクロスボリンAである。シクロスボリンAは11個のアミノ酸からなる環状ポリペプチドであり、T細胞で活性化されるIL-2の産生を抑制することにより強力な免疫抑制

作用を発揮できるために、臓器移植療法や再生不良性貧血の治療などに広く使用されている。ほぼ同じ作用メカニズムのFK-506(藤沢薬品工業株式会社、臨床開発中)も有用性が期待されている。これらの薬剤はリンパ球への選択性が高く、造血細胞毒性は著しく低減されているが、腎臓および肝臓に対する毒性が強い。このため、長期投与が必要な自己免疫疾患のような慢性炎症疾患に対しては、投与量を十分に上げることできないという問題がある(Clin. Nephrol., 24, 107, 1985)。その他、アザチオブリンや15-デオキシスバガリンなどが免疫抑制剤として知られているが、それぞれ固有の副作用がある。従って、低分子化合物でリンパ球への強い活性を有しており、副作用が軽減された免疫抑制剤の開発が望まれていた。

【0005】 一方、ベンゾキノンやナフトキノンなどのキノン化合物の医薬への適用については、例えば、動物の感染症の治療に用いられるナフトキノン化合物(米国特許第5,559,156号明細書)、アルツハイマー病の治療に用いられるアントラキノン化合物(欧州特許第73761号公報)、抗アレルギー剤として用いられるベンゾキノン化合物(特開平8-217731号公報)、トロンボキサンA2受容体阻害剤であるベンゾキノン化合物(特開平8-231389号公報)、脳機能改善剤であるベンゾキノン化合物(特開平8-239340号公報)、及びアルドース・リダクターゼ阻害剤(Bioorganic & Medicinal Chem., 4, 49, 1996)などが知られている。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】 本発明の課題は、免疫抑制剤などの医薬の有効成分として有用な新規化合物を提供することにある。より具体的には、リンパ球の活性化または増殖を抑制する作用を有する低分子化合物であって、リンパ球への選択性が高く、造血細胞毒性などの副作用が軽減された化合物を供することが本発明の課題である。

【0007】

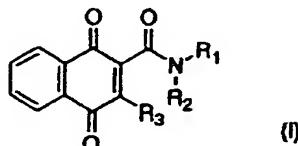
【課題を解決するための手段】 本発明者らは上記の課題を解決すべく銳意努力した結果、2位に疎水性アミノアシル基が導入されており、3位にアルコキシ基、ヒドロキシ基、または置換基を有することもあるアミノ基を有する新規なナフトキノン化合物が免疫抑制作用を有しており、医薬の有効成分として有用であることを見出し

50

た。また、本発明者らは、上記の化合物がリンパ球に対して高選択性を有しており、造血細胞毒性などの副作用が軽減されていることを見出した。本発明はこれらの知見を基にして完成されたものである。

【0008】すなわち本発明は、下記一般式(I)：

【化2】



(I)

【式中、R₁ は置換されていてもよいC₁₋₂₀炭化水素基(置換基の炭素原子数を含む)を示し；R₂ は水素原子、又は置換されていてもよいC₁₋₂₀炭化水素基(置換基の炭素原子数を含む)を示し(ただしR₂ が炭化水素基の場合、R₁ 及びR₂ は互いに連結して置換されていてよい環を形成してもよい)；及び、R₂ はヒドロキシ基、C₁₋₂₀アルコキシ基、又は置換されていてもよいアミノ基を示す)で表されるナフトキノン化合物及びその塩を提供するものである。

【0009】本発明の好ましい態様によれば、R₁ が水素原子である上記化合物及びその塩；R₂ がヒドロキシ基又はN,N-ジアルキル置換アミノ基である上記化合物及びその塩；並びに、R₂ がアルコキシ基またはアリールオキシ基で置換されたアルキル基である上記化合物及びその塩が提供される。

【0010】また、本発明の別の態様によれば、上記一般式(I)の化合物及び生理学的に許容されるその塩からなる群から選ばれる物質を含む医薬が提供される。この発明の好ましい態様によれば、上記化合物及び生理学的に許容されるその塩からなる群から選ばれる物質と製剤用添加物とを含む医薬組成物の形態の上記医薬；並びに、上記化合物及び生理学的に許容されるその塩からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む免疫抑制剤が提供される。

【0011】本発明のさらに別の態様によれば、上記一般式(I)の化合物及び生理学的に許容されるその塩からなる群から選ばれる物質を含む医薬、好ましくは免疫抑制剤として用いられる医薬、の製造のための上記化合物又は生理学的に許容されるその塩の使用；並びに、免疫系の異常に起因する疾患の治療及び/又は予防方法であって、上記の化合物及び生理学的に許容されるその塩からなる群から選ばれる物質の有効量をヒトを含む哺乳類に投与する工程を含む方法が提供される。

【0012】

【発明の実施の形態】上記一般式(I)において、R₁ は置換されていてもよいC₁₋₂₀ (炭素数 1~20) の炭化水素基を表す。本明細書において特に言及しない場合は、置換されていてもよいC₁₋₂₀ の炭化水素基という用

語は、炭化水素基が置換基を有しない場合には炭化水素基自体を構成する炭素原子の個数が20以下であり、該炭化水素基が置換基を有する場合にはその置換基の炭素原子数と炭化水素基の炭素原子数とを合計した数が20以下であることを意味している。炭化水素基としては、例えば、アルキル基；アルケニル基；アルキニル基；シクロアルキル基；又はアリール基などのほか、これらの基が組み合わされた炭化水素基、例えば、ベンジル基、フェネチル基、ナフチルメチル基などのアリール置換アルキル基(アラルキル基)；シクロヘキシルメチル基、アダマンチルメチル基などのシクロアルキル置換アルキル基などを挙げることができる。

【0013】これらの炭化水素基のうち、直鎖状または分枝鎖状のC₁₋₁₁、アルキル基が好ましい。無置換アルキル基の好ましい例としては、例えば、デカニル、ドデカニル、テトラデカニル、ヘキサデカニル、オクタデカニル、1-メチルノナニル、1-ブロピルヘプタニル、1-メチルウンデカニル、7-ドデセニル、9-テトラデセニル、11-テトラデセニル、11-ヘキサデセニル、8,10-ドデカジエニル、ファルネシル、1-アダマンチルメチル、3,3'-ジフェニルプロピル等が挙げられる。これらのうち、ドデカニル、ヘキサデカニルが最も好ましい。

【0014】R₂ の置換基は特に限定されないが、好ましい置換基として、例えば、アルコキシ基又はアリールオキシ基を挙げることができる。R₂ がアルコキシ置換アルキル基を表す場合、アルキル基に置換するアルコキシ基は直鎖状または分枝鎖状であってもよく、炭素原子数8~12であることが好ましい。R₂ が示すアルコキシ置換アルキル基の好ましい例としては、例えば、4-オキサドデカニル、4-オキサテトラデカニル、4-オキサヘキサデカニル、5-メチル-4-オキサトリデカニル、5-エチル-4-オキサデカニル、5-メチル-4-オキサベンタデカニル、3-オキサベンタデカニル、5-オキサヘプタデカニル等が挙げられる。これらのうち、4-オキサヘキサデカニルが最も好ましい。

【0015】R₂ がアリールオキシ置換アルキル基を表す場合、アルキル基上に置換するアリールオキシ基はさらに置換されていてもよく、オルトおよび/またはパラ位に直鎖状もしくは分枝鎖状のC₁₋₂₀、アルキル基を有するフェノキシ基が好ましい。R₂ が示すアリールオキシ置換アルキル基の好ましい例としては、例えば、3-フェノキシプロピル、3-(2-ナフトキシ)プロピル、3-(4-tert-ベンチルフェノキシ)プロピル、3-(4-1,1',3,3'-テトラメチルブチル)フェノキシ)プロピル、3-(2,4-ジメチルフェノキシ)プロピル、3-(2,4-ジメチルフェノキシ)プロピル、3-(2,4-ジ-tert-ベンチルフェノキシ)プロピル、4-(2,4-ジ-tert-ベンチルフェノキシ)ブチル、2-(2,4-ジ-tert-ベンチルフェノキシ)エチル、2,4-ジ-tert-ベンチルフェノキシメチル等が挙げられる。これらのうち、3-(4-(1,1',3,3'-テトラメチルブ

チル)フェノキシ)プロビル、3-(2,4-ジ-tert-ベンチルフェノキシ)プロビルが最も好ましい。

【0016】R₁は水素原子又は置換されていてもよいC₁₋₂₀炭化水素基を表すが、水素原子であることが好ましい。R₁が置換されていてもよいC₁₋₂₀炭化水素基を示す場合には、上記のR₁の好ましい例として述べたものの用いることが好ましい。また、R₁が炭化水素基である場合には、R₁及びR₂は互いに連結して環を形成してもよい。R₁及びR₂により形成される環は5~7員環が好ましく、特に好ましい例としては、ビロリジノ基、ビペリジノ基、モルフォリノ基などを挙げることができる。

【0017】R₁はヒドロキシ基、C₁₋₂₀アルコキシ基、又は置換されていてもよいアミノ基を表す。これらのうち、ヒドロキシ基および置換アミノ基が好ましい。置換アミノ基の好ましい例として、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メトキシアミノ、ヒドロキシアミノ、アニリノ基などを挙げができる。R₁の特に好ましい例としては、ヒドロキシ基およびジメチルアミノ基が挙げられる。

【0018】本発明の化合物は、例えば、R₁がヒドロキシ基を表す場合には塩基付加塩を形成する場合があり、R₁が置換されることもあるアミノ基を示す場合には、酸付加塩を形成する場合があるが、このような塩は*

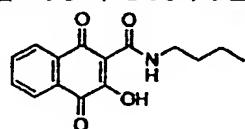
* いずれも本発明の範囲に包含される。塩基付加塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などの金属塩のほか、メチルアミン、エチルアミン、ビペリジン、ビロリジン、モリホリン等の有機アミン塩などを挙げることができる。酸付加塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩などの鉱酸塩、メタンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、酒石酸塩などの有機酸塩を挙げができる。本発明の化合物は、以下に説明するよう医薬の有効成分として用いることができるので、これらの塩のうち、生理学的に許容される塩は好ましい塩である。

【0019】本発明の範囲には、遊離形態の式(I)の化合物及び上記の塩類に加えて、これらの任意の水和物及び溶媒和物が含まれる。また、上記の化合物は、置換基の種類により、1個又は2個以上の不斉炭素を有する場合がある。1個以上の不斉炭素に基づく任意の光学異性体、光学異性体の任意の混合物、ラセミ体、2以上の不斉炭素に基づく任意のジアステレオマー、ジアステレオマーの任意の混合物などは、すべて本発明の範囲に包含される。

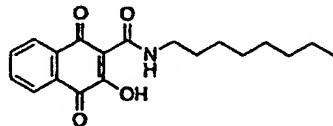
【0020】以下に本発明の一般式(I)に包含される化合物の具体例を示すが、本発明の範囲はこれらの化合物に限定されることはない。

【0021】

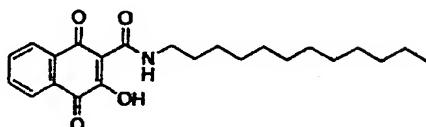
【化3】



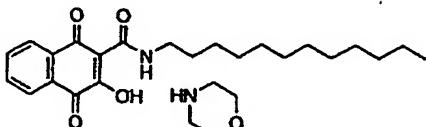
(I-1)



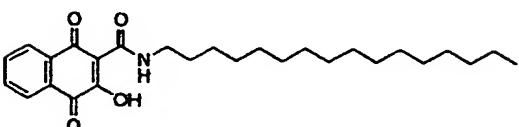
(I-2)



(I-3)



(I-4)



(I-5)

特開平11-217361

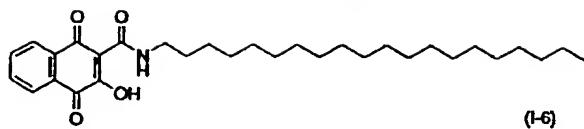
8

(5)

7

* * 【化4】

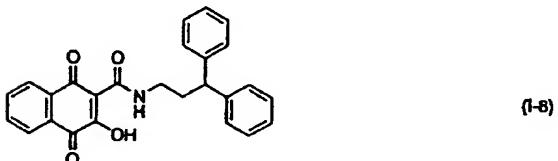
[0022]



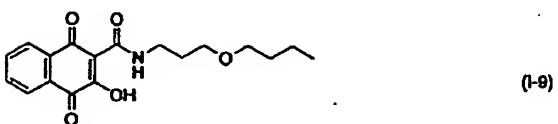
(I-6)



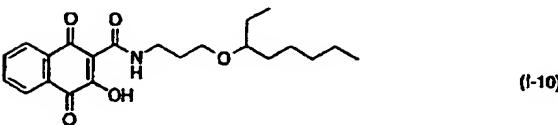
(I-7)



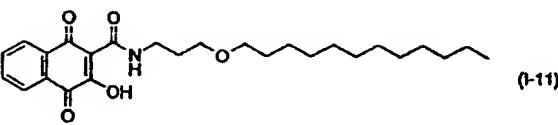
(I-8)



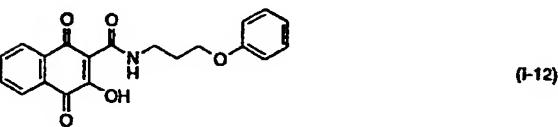
(I-9)



(I-10)



(I-11)



(I-12)

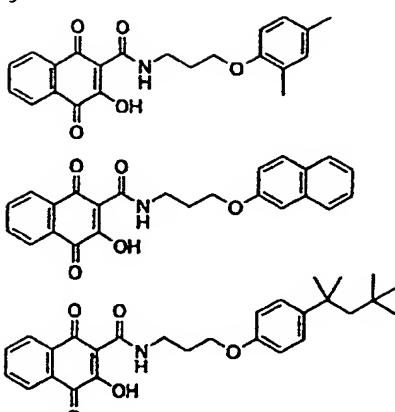
[0023]

【化5】

特開平11-217361

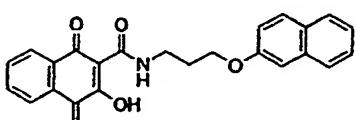
(6)

9

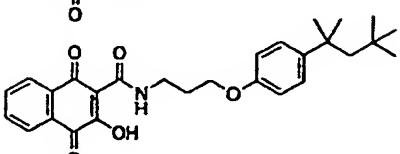


10

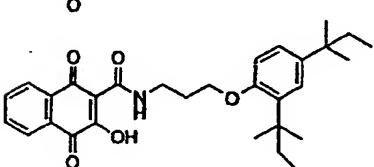
(I-13)



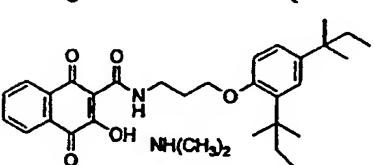
(I-14)



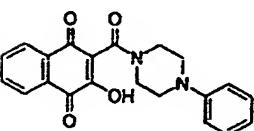
(I-15)



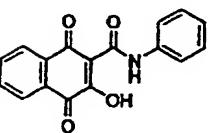
(I-16)



(I-17)



(I-18)



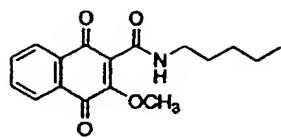
(I-19)

[0024]

[化6]

(7)

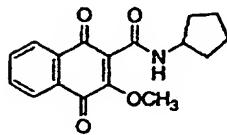
11



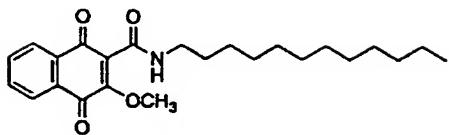
特開平11-217361

12

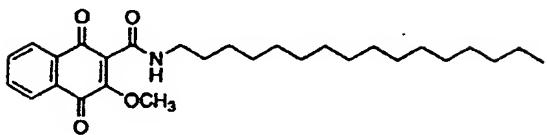
(I-20)



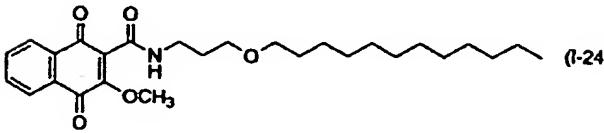
(I-21)



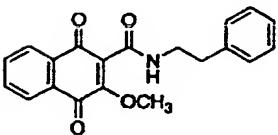
(I-22)



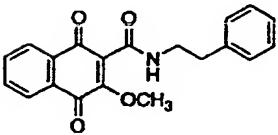
(I-23)



(I-24)



(I-25)



〔0025〕

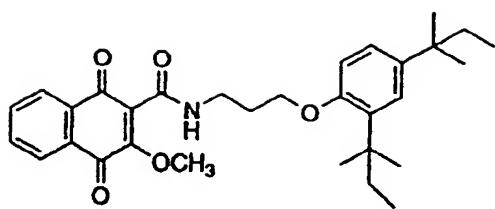
30 [化7]

特開平11-217361

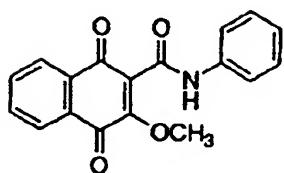
14

(8)

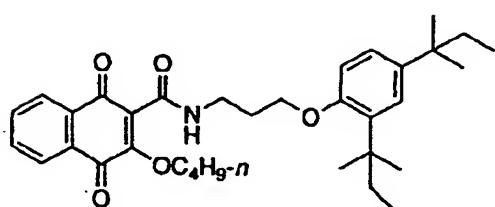
13



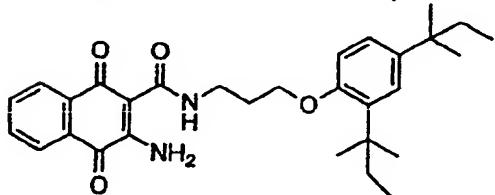
(I-26)



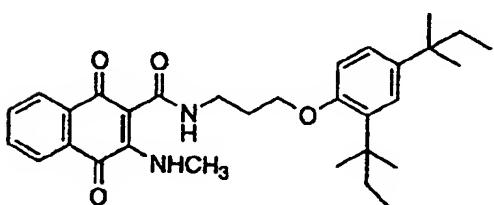
(I-27)



(I-28)



(I-29)



(I-30)

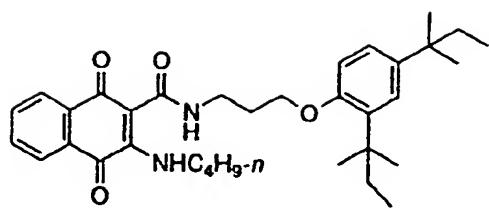
【0026】

【化8】

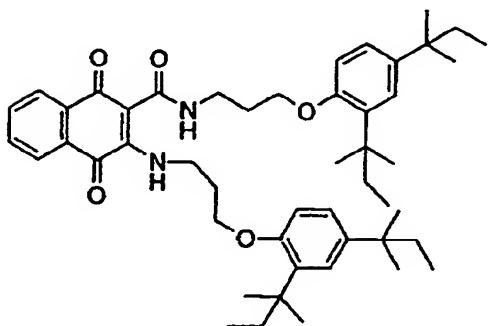
16

(9)

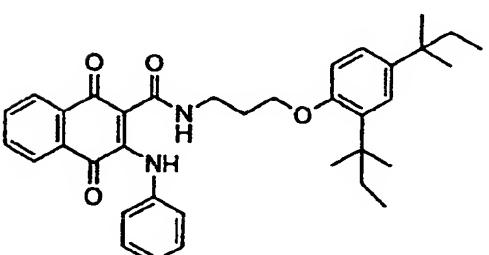
15



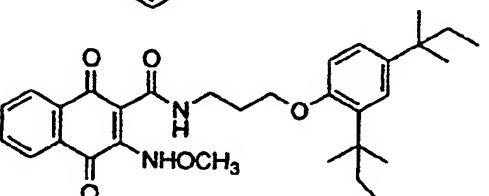
(I-31)



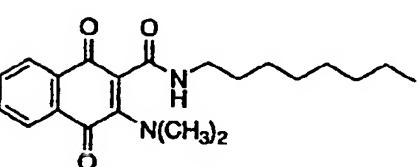
(I-32)



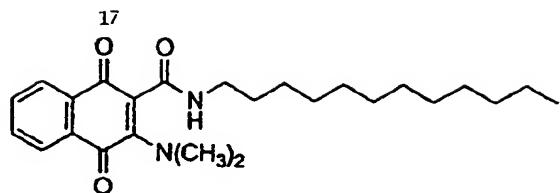
(I-33)



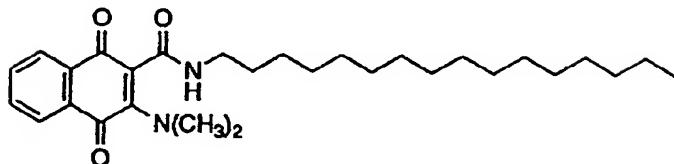
(I-34)



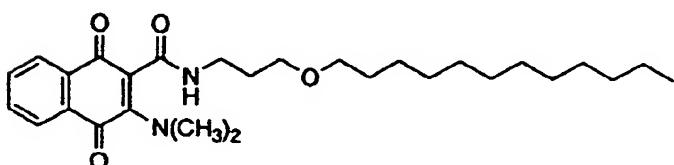
(I-35)



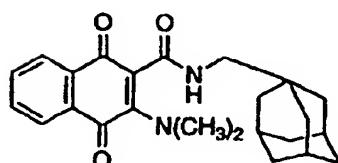
(I-36)



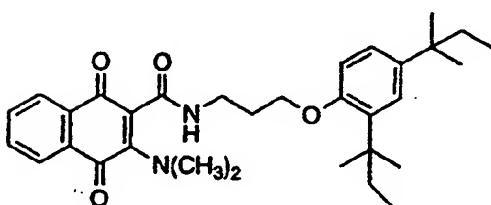
(I-37)



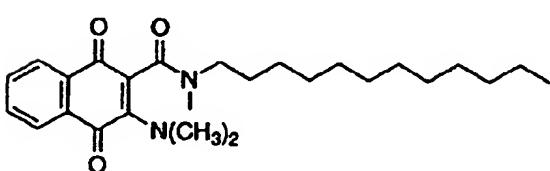
(I-38)



(I-39)



(I-40)



(I-41)

【0028】本発明の化合物は、優れた免疫抑制作用を有しており、例えば免疫抑制剤などの医薬の有効成分として有用である。従って、本発明により上記式(I)で示される化合物からなる医薬が提供される。本発明の医薬は、特に、リンパ球の過剰な増殖を特徴とする細胞性免疫の亢進に起因とする疾患の予防及び／又は予防に有用であり、また、過剰な抗体産生を特徴とする液性免疫の亢進に起因とする疾患の予防及び／又は治療にも有用である。本発明の医薬の適用対象としては、例えば、移植拒絶、移植片対宿主疾患、慢性関節リウマチ、多発性硬化症、インスリン依存性糖尿病などは本発明の医薬の好ましい適用対象である。

【0029】本発明の医薬の有効成分としては、上記式(I)で示される遊離形態の化合物及びその塩からなる群から選ばれる物質を用いることができる。また、これらの物質の水和物又は溶媒和物を用いてもよい。本発明の医薬の有効成分としては、これらの物質から選ばれる1種を用いてもよいが、2種以上を組み合わせて用いても

よい。本発明の医薬は、通常は、上記式(I)で示される遊離形態の化合物及びその塩からなる群から選ばれる物質、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物と、製剤学上許容される製剤用添加物とを含む医薬組成物として使用することが好ましい。

【0030】本発明の医薬は、賦形剤などの適宜の製剤用添加物を用いて、例えば、錠剤、顆粒剤、散剤、軟カプセル剤、硬カプセル剤、液剤、シロップ剤、若しくは懸濁剤等の経口剤の形態の医薬組成物、又は、注射剤、点滴剤、点眼剤、点耳剤、座剤、クリーム剤、軟膏、経皮吸収剤、若しくは経粘膜吸収剤などの非経口剤の形態の医薬組成物として提供される。これらの医薬組成物は、いずれも、製剤分野で汎用の方法に従って製造することが可能である。

【0031】使用される製剤用添加物としては、例えば、経口剤及び坐剤の製造には、賦形剤（乳糖、D-マンニトール、トウモロコシデンプン、結晶セルロース等）、崩壊剤（カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム等）、結合剤（ヒドロキシプロビルセルロース、ヒドロキシプロビルメチルセルロース、ポリビニルビロリドン等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム、タルク等）、コーティング剤（ヒドロキシプロビルメチルセルロース、白糖、酸化チタン等）、可塑剤（ポリエチレングリコール等）、基剤（ポリエチレングリコール、ハードファット等）を用いることができる。また、例えば、注射剤や点眼などの製造には、溶解剤又は溶解補助剤（注射用蒸留水、生理食塩水、プロビレングリコール等）、pH調節剤（無機又は有機の酸あるいは塩基）、等張化剤（食塩、ブドウ糖、グリセリン等）、安定化剤等の製剤用添加物を用いることができる。さらに、眼軟膏剤や外皮用剤の製造には、軟膏剤、クリーム剤、貼付剤の基剤として適切な製剤用添加物（白色ワセリン、マクロゴール、グリセリン、流動パラフィン、綿布等）を使用することができる。

【0032】本発明の医薬の投与量は、投与方法、予防・治療の目的、疾患の種類、又は患者の年齢、症状、若しくは体重などの種々の条件に応じて適宜選択されるべきであるが、一般的には、有効成分の重量として、経口投与では成人1日あたり1~1,000mg程度であり、好ましくは10~500mgである。また、静脈内、皮下、筋肉内、経皮、直腸内、点眼、吸入などの非経口的投与では、成人1日あたり0.1~200mg、好ましくは0.3~50mg程度である。

【0033】

【実施例】以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0034】製造例

実施例中の新規物質および中間生成物の構造は、NMRおよびMSスペクトルにより確認した。また、実施例中

の化I-2などの化合物番号は、上記に示した好ましい化合物の番号に対応させてある。

例1：N-n-オクチル-3-ヒドロキシ-1,4-ナフトキノン-2-カルボキサミド（化I-2）

A) 100ml三ツ口フラスコに1,4-ジヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸フェニルエステル12.5g(45mmol)、n-オクチルアミン6.8g(54mmol)およびジメチルアセトアミド10mlを加え、窒素雰囲気下に90°Cで8時間反応させた。室温まで冷却後、酢酸エチル250mlで抽出し、0.1N塩酸250mlと飽和食塩水250mlで洗浄した。酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥後、エバボレーターにより溶媒を約半分まで留去したところ結晶が析出したので、この結晶を濾取して酢酸エチルで洗浄した。濾液を再びエバボレーターにより濃縮し、同様に析出した結晶を濾取した。これらの結晶を真空ポンプにより乾燥し、橙色の結晶N-n-オクチル-1,4-ジヒドロキシナフタレン-2-カルボキサミド15.1g(収率81%)を得た。

融点：161~163°C

【0035】B) 300ml三ツ口フラスコに、前記工程A)で得られた化合物7.0g(22mmol)とアセトニトリル10mlを加えた後、N-クロロスクシンイミド6.5g(48mmol)を少しづつ加えた。室温で1時間反応させた後、55°Cで5.5時間反応させた。室温まで冷却後、エバボレーターにより溶媒を約半分まで留去したところ結晶が析出したので、この結晶を濾取してアセトニトリルで洗浄した。この結晶を乾燥し、黄色の結晶N-n-オクチル-3-クロロ-1,4-ナフトキノン-2-カルボキサミド6.4g(収率84%)を得た。

融点：121~123°C

【0036】C) 100ml三ツ口フラスコに、前記工程B)で得られた化合物3.5g(10mmol)とジメチルスルホキサイド20mlを加えた後、2N水酸化カリウム水溶液15ml(30mmol)を少しづつ加えた。室温で1時間反応させた後、1N塩酸水溶液で中和した。塩化メチレン200mlで抽出し、水200mlで洗浄した。塩化メチレン層を硫酸ナトリウムで乾燥後、エバボレーターにより溶媒を留去した。この粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=1:1)により精製し、目的物である黄色の結晶N-n-オクチル-3-ヒドロキシ-1,4-ナフトキノン-2-カルボキサミド(化I-2)0.6g(収率18%)を得た。

融点：102~104°C

【0037】例2：N-n-デカニル-3-ヒドロキシ-1,4-ナフトキノン-2-カルボキサミド(化I-3)
1,4-ジヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸フェニルエステル、n-ドデカニルアミンを用いて例1と同様の合成法により表記化合物を得た。

融点：112~113°C

50 【0038】例3：N-n-ドデカニル-3-ヒドロキシ-1,4-

-ナフトキノン-2-カルボキサミド・モルホリノ塩(化I-4)
1,4-ジヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸フェニルエスチル、n-デカニルアミンを用いて例1の工程A)及びB)と同様の合成法により得られたN-n-デカニル-3-クロロ-1,4-ナフトキノン-2-カルボキサミドとモルホリンとをジメチルホルムアミド中で室温下に反応させたところ、生成物として表記化合物が得られた。

融点: 91~92°C

【0039】例4:N-n-ヘキサデカニル-3-ヒドロキシ-1,4-ナフトキノン-2-カルボキサミド(化I-5)
1,4-ジヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸フェニルエスチル、n-ヘキサデカニルアミンを用いて例1と同様の合成法により表記化合物を得た。

融点: 111~114°C

【0040】例5:N-(1-アダマンチルメチル)-3-ヒドロキシ-1,4-ナフトキノン-2-カルボキサミド(化I-7)
1,4-ジヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸フェニルエスチル、1-アダマンチルメチルアミンを用いて例1と同様の合成法により表記化合物を得た。

融点: 167~171°C

【0041】例6:N-(3,3-ジフェニルプロビル)-3-ヒドロキシ-1,4-ナフトキノン-2-カルボキサミド(化I-8)
1,4-ジヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸フェニルエスチル、3,3-ジフェニルプロビルアミンを用いて例1と同様の合成法により表記化合物を得た。

融点: 151~153°C

【0042】例7:N-(4-オキサヘキサデカニル)-3-ヒドロキシ-1,4-ナフトキノン-2-カルボキサミド(化I-11)
1,4-ジヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸フェニルエスチル、4-オキサヘキサデカニルアミンを用いて例1と同様の合成法により表記化合物を得た。

融点: 67~71°C

【0043】例8:N-(3-フェノキシプロビル)-3-ヒドロキシ-1,4-ナフトキノン-2-カルボキサミド(化I-12)
1,4-ジヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸フェニルエスチル、3-フェノキシプロビルアミンを用いて例1と同様の合成法により表記化合物を得た。

融点: 119~124°C

【0044】例9:N-(3-(4-(1,1',3,3'-テトラメチルブチル)フェノキシ)プロビル)-3-ヒドロキシ-1,4-ナフトキノン-2-カルボキサミド(化I-15)
1,4-ジヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸フェニルエスチル、3-(4-(1,1',3,3'-テトラメチルブチル)フェノキシ)プロビルアミンを用いて例1と同様の合成法により表記化合物を得た。

融点: 89~91°C

【0045】例10:N-(3-(2,4-ジ-tert-ベンチルフェノキシ)プロビル)-3-ヒドロキシ-1,4-ナフトキノン-2-カルボキサミド(化I-16)

1,4-ジヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸フェニルエスチル、3-(2,4-ジ-tert-ベンチルフェノキシ)プロビルアミンを用いて例1と同様の合成法により表記化合物を得た。

融点: 140~141°C

【0046】例11:N-(3-(2,4-ジ-tert-ベンチルフェノキシ)プロビル)-3-ヒドロキシ-1,4-ナフトキノン-2-カルボキサミド・ジメチルアミン塩(化I-17)

1,4-ジヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸フェニルエスチル、3-(2,4-ジ-tert-ベンチルフェノキシ)プロビルアミンを用いて例1の工程A)及びB)と同様の合成法により得られるN-(3-(2,4-ジ-tert-ベンチルフェノキシ)プロビル)-3-クロロ-1,4-ナフトキノン-2-カルボキサミドとジメチルアミン 50%水溶液を塩化メチレン中で室温で反応させることにより表記化合物を得た。

融点: 137~138°C

【0047】例12:N-(4-フェニルビペラジル)-3-ヒドロキシ-1,4-ナフトキノン-2-カルボキサミド(化I-18)

1,4-ジヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸フェニルエスチル、4-フェニルビペラジンを用いて例1と同様の合成法により表記化合物を得た。

融点: 162~181°C

【0048】例13:N-フェニル-3-ヒドロキシ-1,4-ナフトキノン-2-カルボキサミド(化I-19)

1,4-ジヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸フェニルエスチル、アニリンを用いて例1と同様の合成法により表記化合物を得た。

融点: 205~212°C

【0049】例14:N-ベンチル-3-メトキシ-1,4-ナフトキノン-2-カルボキサミド(化I-20)

200 mlの三ツ口フラスコに前記例1の工程A)及びB)と同様の方法により得られたN-ベンチル-3-クロロ-1,4-ナフトキノン-2-カルボキサミド 3.1 g (10 mmol)とジメチルホルムアミド 10 mlを加えた後、ナトリウムメトキシド 28%メタノール溶液 2.4 g (11 mmol)を少しづつ加えた。室温で1時間反応させた後、酢酸エチル 200 mlで抽出し、0.1N 塩酸 200 ml、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液200 mlで洗浄した。酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥後、エバボレーターにより溶媒を留去したところ結晶が析出したので、濾取して目的物である黄色の結晶 N-ベンチル-3-メトキシ-1,4-ナフトキノン-2-カルボキサミド(化I-20) 2.4 g(収率79%)を得た。

融点: 74~80°C

【0050】例15:N-シクロプロビル-3-メトキシ-1,4-ナフトキノン-2-カルボキサミド(化I-21)

1,4-ジヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸フェニルエ

ステル、シクロプロピルアミンを用いて例14と同様の合成法により表記化合物を得た。

融点：122～124 °C

【0051】例16：N-ドデカニル-3-メトキシ-1,4-ナフトキノン-2-カルボキサミド（化I-22）
1,4-ジヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸フェニルエステル、ドデカニルアミンを用いて例14と同様の合成法により表記化合物を得た。

融点：88～95°C

【0052】例17：N-(4-オキサヘキサデカニル)-3-メトキシ-1,4-ナフトキノン-2-カルボキサミド（化I-24）
1,4-ジヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸フェニルエステル、4-オキサヘキサデカニルアミンを用いて例14と同様の合成法により表記化合物を得た。

融点：72～73°C

【0053】例18：N-(2-フェニルエチル)-3-メトキシ-1,4-ナフトキノン-2-カルボキサミド（化I-25）
1,4-ジヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸フェニルエステル、2-フェニルエチルアミンを用いて例14と同様の合成法により表記化合物を得た。

融点：145～146 °C

【0054】例19：N-(3-(2,4-ジ-tert-ベンチルフェノキシ)プロビル)-3-メトキシ-1,4-ナフトキノン-2-カルボキサミド（化I-26）
1,4-ジヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸フェニルエステル、3-(2,4-ジ-tert-ベンチルフェノキシ)プロピルアミンを用いて例14と同様の合成法により表記化合物を得た。

融点：132～135 °C

【0055】例20：N-アニリノ-3-メトキシ-1,4-ナフトキノン-2-カルボキサミド（化I-27）
1,4-ジヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸フェニルエステル、アニリンを用いて例14と同様の合成法により表記化合物を得た。

融点：179°C (分解)

【0056】例21：N-(3-(2,4-ジ-tert-ベンチルフェノキシ)プロビル)-3-n-ブтокシ-1,4-ナフトキノン-2-カルボキサミド（化I-28）
1,4-ジヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸フェニルエステル、3-(2,4-ジ-tert-ベンチルフェノキシ)プロピルアミンを用いて例1の工程A)及びB)と同様の合成法により得られるN-(3-(2,4-ジ-tert-ベンチルフェノキシ)プロビル)-3-クロロ-1,4-ナフトキノン-2-カルボキサミド 2.6 g (5 mmol) をn-ブタノール 50 mLに加え、室温で水素化ナトリウム (60%) 0.22 g (5.5 mmol) を少しづつ加えた後、室温で1時間反応させた。塩化メチレンで抽出し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン：メタノール=10:1)により精製し、2.3 g(収率84%)の表記化合物を得た。

融点：102～107 °C

【0057】例22：N-(3-(2,4-ジ-tert-ベンチルフェノキシ)プロビル)-3-アミノ-1,4-ナフトキノン-2-カルボキサミド（化I-29）

200 mLの三ツ口フラスコに 1,4-ジヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸フェニルエステル、3-(2,4-ジ-tert-ベンチルフェノキシ)プロピルアミンを用いて前記例1の工程A)及びB)と同様の合成法により得られる N-(3-(2,4-ジ-tert-ベンチルフェノキシ)プロビル)-3-クロロ-1,4-ナフトキノン-2-カルボキサミド 1.0 g (2 mmol)

1) とテトラヒドロフラン 20 mLを加え、室温で過剰のアンモニアガスを吹き込みながら1時間反応させた。この反応混合物を酢酸エチル 100 mLで抽出し、水 100 mLで洗浄した。酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥後、エバポレーターにより溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=4:1)により精製し、目的物である黄色の結晶 N-(3-(2,4-ジ-tert-ベンチルフェノキシ)プロビル)-3-アミノ-1,4-ナフトキノン-2-カルボキサミド（化I-29）0.7 g(収率76%)を得た。

融点：107～107.5 °C

【0058】例23：N-(3-(2,4-ジ-tert-ベンチルフェノキシ)プロビル)-3-メチルアミノ-1,4-ナフトキノン-2-カルボキサミド（化I-30）

1,4-ジヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸フェニルエステル、3-(2,4-ジ-tert-ベンチルフェノキシ)プロピルアミンを用いて例1の工程A)及びB)と同様の合成法により得られるN-(3-(2,4-ジ-tert-ベンチルフェノキシ)プロビル)-3-クロロ-1,4-ナフトキノン-2-カルボキサ

30 ミドと、メチルアミン 2M メタノール溶液をメタノール中で室温で1時間反応させ、塩化メチレンで抽出し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン：メタノール=10:1)により精製し表記化合物を得た。

融点：95～97°C

【0059】例24：N-(3-(2,4-ジ-tert-ベンチルフェノキシ)プロビル)-3-n-ブチルアミノ-1,4-ナフトキノン-2-カルボキサミド（化I-31）

1,4-ジヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸フェニルエステル、3-(2,4-ジ-tert-ベンチルフェノキシ)プロピルアミンを用いて例1の工程A)及びB)と同様の合成法により得られるN-(3-(2,4-ジ-tert-ベンチルフェノキシ)プロビル)-3-クロロ-1,4-ナフトキノン-2-カルボキサミドと、n-ブチルアミンをn-ブタノール中で室温で反応させることにより表記化合物を得た。

融点：78～79 °C

【0060】例25：N-(3-(2,4-ジ-tert-ベンチルフェノキシ)プロビル)-3-(3-(2,4-ジ-tert-ベンチルフェノキシ)プロビル)アミノ-1,4-ナフトキノン-2-カルボキサミド（化I-32）

50 1,4-ジヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸フェニルエ

ステル 5.6 g (20 mmol)と3-(2,4-ジ-tert-ベンチルフェノキシ)プロピルアミン 6.4 g (22 mmol)とを無溶媒で室温下に1時間反応させ、塩化メチレンで抽出し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=10:1)により精製し表記化合物を得た。

融点: 115~118 °C

【0061】例26: N-(3-(2,4-ジ-tert-ベンチルフェノキシ)プロピル)-アニリノ-1,4-ナフトキノン-2-カルボキサミド(化I-33)

1,4-ジヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸フェニルエステル、3-(2,4-ジ-tert-ベンチルフェノキシ)プロピルアミンを用いて例1の工程A)及びB)と同様の合成法により得られるN-(3-(2,4-ジ-tert-ベンチルフェノキシ)プロピル)-3-クロロ-1,4-ナフトキノン-2-カルボキサミドと、アニリンをテトラヒドロフラン中で反応させることにより表記化合物を得た。

融点: 56.5~57.5°C

【0062】例27: N-(3-(2,4-ジ-tert-ベンチルフェノキシ)プロピル)-3-メトキシアミノ-1,4-ナフトキノン-2-カルボキサミド(化I-34)

1,4-ジヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸フェニルエステル、3-(2,4-ジ-tert-ベンチルフェノキシ)プロピルアミンを用いて例1の工程A)及びB)と同様の合成法により得られるN-(3-(2,4-ジ-tert-ベンチルフェノキシ)プロピル)-3-クロロ-1,4-ナフトキノン-2-カルボキサミドとメトキシアミン塩酸塩と、トリエチルアミンの存在下にてテトラヒドロフラン中で反応させることにより表記化合物を得た。

融点: 97~105 °C

【0063】例28: N-n-オクチル-3-ジメチルアミノ-1,4-ナフトキノン-2-カルボキサミド(化I-35)

1,4-ジヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸フェニルエステル、3-(2,4-ジ-tert-ベンチルフェノキシ)プロピルアミンを用いて例1の工程A)及びB)と同様の合成法により得られるN-(3-(2,4-ジ-tert-ベンチルフェノキシ)プロピル)-3-クロロ-1,4-ナフトキノン-2-カルボキサミド 1.5 g (4 mmol)と、ジメチルアミンテトラヒドロフラン 2N 溶液 4.3 ml (9 mmol)とを、テトラヒドロフラン 10ml 中で室温下に1時間反応させた。この反応混合物を酢酸エチル 100 ml で抽出し、水 100 ml と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 100 ml で洗浄した。酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥し、エバポレーターにより溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィーにより(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)精製し、目的物である N-(3-(2,4-ジ-tert-ベンチルフェノキシ)プロピル)-3-ジメチルアミノ-1,4-ナフトキノン-2-カルボキ

サミド(化I-35) 1.2 g(収率78%)を得た。

融点: 89~95°C

【0064】例29: N-デカニル-3-ジメチルアミノ-1,4-ナフトキノン-2-カルボキサミド(化I-36)
1,4-ジヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸フェニルエステル、デカニルアミンを用いて例28と同様の合成法により表記化合物を得た。

融点: 86~88°C

【0065】例30: N-ヘキサデカニル-3-ジメチルアミノ-1,4-ナフトキノン-2-カルボキサミド(化I-37)
1,4-ジヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸フェニルエステル、ヘキサデカニルアミンを用いて例28と同様の合成法により表記化合物を得た。

融点: 78~82°C

【0066】例31: N-(4-オキサヘキサデカニル)-3-ジメチルアミノ-1,4-ナフトキノン-2-カルボキサミド(化I-38)

1,4-ジヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸フェニルエステル、4-オキサヘキサデカニルアミンを用いて例28と同様の合成法により表記化合物を得た。

融点: 48~49°C

【0067】例32: N-(1-アダマンチルメチル)-3-ジメチルアミノ-1,4-ナフトキノン-2-カルボキサミド(化I-39)

1,4-ジヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸フェニルエステル、1-アダマンチルメチルアミンを用いて例28と同様の合成法により油状物として表記化合物を得た。

【0068】例33: N-デカニル-N-メチル-3-ジメチルアミノ-1,4-ナフトキノン-2-カルボキサミド(化I-40)

1,4-ジヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸フェニルエステル、3-(2,4-ジ-tert-ベンチルフェノキシ)プロピルアミンを用いて例28と同様の合成法により表記化合物を得た。

融点: 112~120 °C

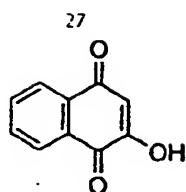
【0069】例34: N-デカニル-N-メチル-3-ジメチルアミノ-1,4-ナフトキノン-2-カルボキサミド(化I-41)

1,4-ジヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸フェニルエステル、N-メチルドカニルアミンを用いて例28と同様の合成法により油状物として表記化合物を得た。

【0070】試験例

本発明の化合物の免疫抑制効果の試験を行った。本発明の化合物と構造の類似する下記の化合物S-1からS-4を比較化合物として用いた。

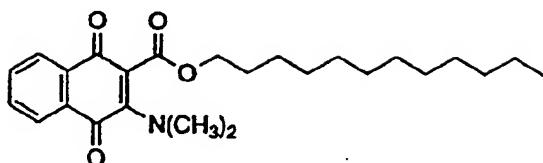
【化10】



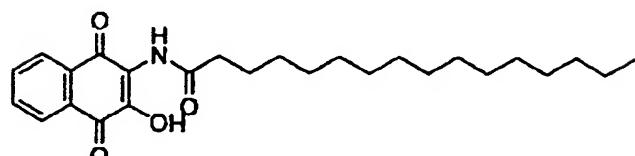
(15)



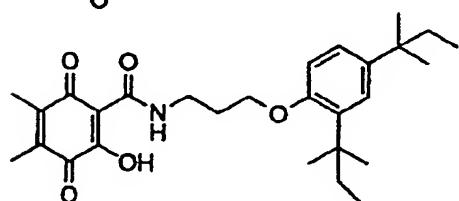
(S-1)



(S-2)



(S-3)



(S-4)

例35 ヒトリンパ球のT細胞マイトジエンに対する増殖応答の抑制作用

フィコール勾配により分離し洗浄したヒト末梢血単核球を細胞数 5×10^3 個/ ml に調節し、 $100 \mu\text{l}$ の 10% FBS 含有 RPMI 培地中、PHA ($5 \mu\text{l}/\text{ml}$) またはスーパー抗原 SE-B ($100 \mu\text{l}/\text{ml}$) とともに、被験化合物の共存下又は非共存下で、それぞれ 4 日及び 5 日培養した。培養液に 0.5% MTT 液 ($10 \mu\text{l}/\text{ml}$) を添加して 5 時間培養後、SDS 含有イソプロピルアルコール液 ($150 \mu\text{l}$) でホルマザン色素を溶解し、 570 nm で比色定量して T 細胞の増殖を化合物添加なしの場合と比較し、50% 抑制する濃度を IC₅₀ 値として求めた。

〔0071〕例36：細胞毒性試験
1 × 10⁴ 個/mlのヒト前骨髓球性白血病細胞株HL60を 10
0 μl の 10% FBS 含有 RPMI 培地 中で、被験化合物共存下
30 又は非共存下に 3 日間培養後、例34と同様に MTT 法で定
量した。表1に代表的な化合物の PHA 刺激でのリンパ球
増殖抑制試験における活性値と、HL60に対する細胞毒性
値およびその比を示す。これらの結果から、本発明の化
合物は極めて構造の類似する比較化合物 S-1 ないし S-4
と比べて リンパ球に対する高い選択性を有しており、
細胞毒性も軽減されていることが明らかである。

[0072]

〔表1〕

化合物No.	IC50 ($\mu\text{g/mL}$)		Ratio / IC50(PHA)
	PHA	HL60	
	IC50(HL60)		
実施例	I-4	0.37	3.22
	I-11	0.07	0.48
	I-15	0.11	0.91
	I-16	0.12	0.93
	I-17	0.08	0.98
	I-22	0.30	5.50
	I-24	0.50	1.40
	I-26	< 0.10	0.81
	I-28	0.27	1.00
	I-36	0.40	2.69
	I-38	0.35	0.98
	I-40	0.16	0.75
比較化合物	S-1	> 10.00	> 10.00
	S-2	5.81	4.50
	S-3	4.70	6.20
	S-4	5.47	1.90
			0.3

【0073】例37：マウスリンパ球混合反応に対する抑制試験

5×10^3 個/ mL のC57BL/6 マウスの脾臓細胞と、25 mM マイトマイシンで30分処理した後に洗浄した同数のBalb/cマウスの脾臓細胞とを、100 μl の 10% FBS含有RPMI 培地中で6日間混合培養した。ついで、1 μCi の [³H] チミジンを添加してさらに16時間培養した。細胞をセルハーベスターにより収集し、リンパ球に取り込まれた放射活性を測定した。表2に代表的な化合物の IC₅₀ 値を示す。これらの結果は、本発明の化合物がマウス細胞に対しても強い免疫抑制活性を有することを示している。

【0074】

【表2】

化合物No.	IC50	
	($\mu\text{g/mL}$)	
実施例	I-11	0.68
	I-16	0.10
	I-26	0.37
	I-38	0.58
	I-40	0.17

【0075】例38：マウスコラーゲン関節炎に対する抑制作用

ウシI型コラーゲンのFreundの完全アジュバントの1:1 エマルジョン液(最終コラーゲン濃度: 1 mg/mL)を作製し、6週齢のDBA/1 系雄性マウスの背中に100 μl を2 個所に分け皮内注射して免疫した。3週間後、同じ条件で追加免疫した。被験化合物は追加免疫前日から2週間 30 連日腹腔内投与した。関節炎による腫脹の判定は、基本的 Wooley らの方法 (J. Exp. Med., 154, pp.688-70 0, 1981)に従って行った。図1に本発明の化合物I-26 (■; 50 mg/kg) 及び薬物非存在下(対照: ●; 100 μl 溶媒) の結果を示す。この結果から、関節炎動物モデルにおいて本発明の化合物が有効であることが示された。

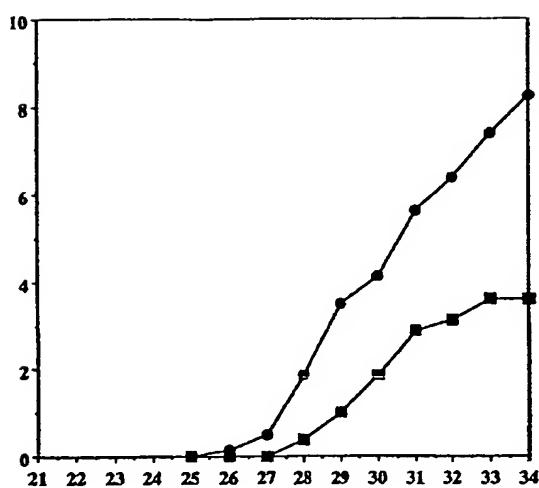
【0076】

【発明の効果】本発明の化合物は、例えば免疫抑制剤などの医薬の有効成分として有用である。

40 【図面の簡単な説明】

【図1】マウスコラーゲン関節炎に対する本発明の化合物の抑制作用を示した図である。図中、縦軸は関節炎による腫脹スコア、横軸は投与後の日数を示しており。 ■は本発明の化合物(I-26)、●は薬物非存在下の結果を示す。

[図1]



フロントページの続き

(72)発明者 小川 智宏
神奈川県南足柄市中沼210番地 富士写真
フィルム株式会社足柄研究所内
(72)発明者 山本 正義
埼玉県朝霞市泉水3 丁目11番46号 富士写
真フィルム株式会社朝霞研究所内

(72)発明者 ▲高▼橋 和信
神奈川県南足柄市中沼210番地 富士写真
フィルム株式会社足柄研究所内
(72)発明者 安 德烈
中華人民共和国湖南省長沙市河西

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.